

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1927

THÈSE ^{N°} 181

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PRÉSENTÉE PAR

Ardachès MOMDJIAN

Né le 2 Octobre 1898 à Constantinople

Étude du Traitement du Paludisme

PAR

Injectons de Formiate de Quinine-Radioactive

Président : M. le Professeur P. CARNOT

LIBRAIRIE M. LAC

EDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Arr.)

—
1927

184

T H E S E
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Année 1927

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PRÉSENTÉE PAR

Ardachès MOMDJIAN

Né le 2 Octobre 1898 à Constantinople

Étude du Traitement du Paludisme

PAR

Injectons de Formiate de Quinine-Radioactive

Président : M. le Professeur P. CARNOT

LIBRAIRIE M. LAC

EDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Arr.)

1927



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. ROGER
I. — Professeurs	MM.
Anatomie.....	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.....	CUNEO
Physiologie.....	ROGER
Physique médicale.....	STROHL
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ
Bactériologie.....	LEMIERRE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.....	MARCEL LABBE
Pathologie médicale.....	SICARD
Pathologie chirurgicale.....	LECENE
Anatomie pathologique.....	ROUSSY
Histologie.....	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU
Thérapeutique.....	CARNOT
Hygiène.....	Léon BERNARD
Médecine légale.....	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MENÉTRIÉR
Pathologie expérimentale et comparée.....	RATHERY
	GILBERT
	BEZANÇON
Clinique médicale.....	ACHARD
	WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance.....	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale.....	HARTMANN
	LEJARS
Clinique ophtalmologique.....	GOSSET
Clinique des maladies des voies urinaires.....	TERRIEN
	LEGUEU
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU
	JEANNIN
Clinique gynécologique.....	COUVELAIRE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	J.-L. FAURE
Clinique thérapeutique médicale.....	OMBREDANNE
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	VAQUEZ
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SEBILÉAU
Clinique propédeutique.....	DUVAL
	SERGENT
Professeur sans chaire.....	ROUVIERE
	BRANCA

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
ABRAMI.....	Pathologie médicale.	DEBRE.....	Hygiène.
AUBERTIN.....	Pathologie médicale.	I. DE JONG.....	Anatomie pathologique.
BASSET.....	Pathologie chirurgicale.	DUVOIR.....	Médecine légale.
BAUDOUIN.....	Pathologie médicale.	ÉCALLE.....	Obstétrique.
BINET.....	Physiologie.	FIESSINGER.....	Pathologie médicale.
BLANCHETIÈRE.....	Chimie biologique.	FOIX.....	Pathologie médicale.
BRULE.....	Pathologie médicale.	GARNIER.....	Pathologie expérimentale*
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.	HARVIER.....	Pathologie médicale.
CHAMPY.....	Histologie.	HEITZ-BOYER.....	Urologie.
CHIRAY.....	Pathologie médicale.	HOVELACQUE.....	Anatomie.
CLERC.....	Pathologie médicale.	JOYEUX.....	Parasitologie.

MM.	
LABBÉ HENRI..	Chimie biologique.
LARDENNOIS..	Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE.....	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL..	Obstétrique.
LHERMITTE...	Pathologie mentale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MATHIEU.....	Pathologie chirurgicale.
METZGER.....	Obstétrique.

MM.	
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
PHILIBERT....	Bactériologie.
RICHEL Fils ..	Physiologie.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VERNE.....	Histologie.
VELTER.....	Ophthalmologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour la période des examens

MM.	
ALGLAVE.....	Pathologie chirurgicale.
GOUGEROT...	Pathologie médicale.
GUENIOT.....	Obstétrique.
LE LORIER....	Obstétrique.
MOCQUOT.....	Pathologie chirurgicale.

MM.	
RETTERER	Histologie.
RIBIERRE.....	Pathologie médicale.
TANON	Pathologie médicale.
VILLARET....	Pathologie médicale.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique à titre permanent

MM.	
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LEREBoullet.	Clinique médicale infantile.

MM.	
LERI.	Clinique médicale.
LOEPER	Clinique médicale.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — Chargés de cours

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT.....	
LEDOUX-LEBARD.....	
	Stomatologie.
	Education physique.
	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS - PARENTS

A MES PARENTS

Bien faible témoignage d'amour et de
reconnaissance pour les sacrifices
qu'ils se sont imposés pour moi.

A MONSIEUR LE DOCTEUR YAHÓUBIAN

Reconnaissance et gratitude.

A MADemoiselle ADELAIDE HUGUET

En témoignage de ma reconnaissance
profonde.

A MES AMIS

A MES CAMARADES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CARNOT

Professeur à la Faculté de Paris

Médecin à l'hôpital Beaujon

Qu'il veuille bien agréer l'hommage
de notre respectueuse gratitude pour
le grand honneur qu'il nous fait
d'accepter la présidence de cette
thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR TANON

Professeur Agrégé à la Faculté

Qui a bien voulu nous donner les
observations et nous a aidé de ses
précieux conseils, notre profonde
gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

DE 1919 A 1926

AVANT-PROPOS

On pourrait diviser le traitement du paludisme dans deux cas, d'abord dans :

Le Paludisme primaire. c'est celui qui correspond à la période estivo-automnale, et qui est caractérisé au point de vue formule sanguine par la présence du *Pl. Falciparum*. On pourrait subdiviser cette période d'après plusieurs auteurs en deux phases : une première phase dite de première invasion, caractérisée par la gravité de l'infection, revêtant souvent la forme de l'embarras gastrique fébrile et pouvant prendre une allure typhoïde.

La deuxième phase est celle des rechutes et des récidi-
ves, caractérisée par une série d'accès suivis de quelques jours de remission ou par de l'anémie très accentuée, ou par la cachexie si le malade n'a pas été traité.

Le paludisme secondaire, c'est dans cette période qu'on voit les accès classiques intermittents. Au point de vue sanguin, elle se distingue de la période primaire le plus souvent par la présence de *Pl. vivax*.

Il est des malades qui entrent directement dans la période secondaire, les accidents primaires passant inaperçus.

GENERALITES

SUR LA QUININE DANS LE PALUDISME

LAVERAN, dès 1891, concluait que la quinine guérissait la fièvre en tuant les hématozoaires. Selon lui, on pourrait très bien étudier l'action de la quinine sur les parasites en mélangeant une goutte de la solution de quinine à une goutte de sang paludéen ; dans ces conditions, on constaterait que les mouvements des flagelles ne s'observent plus, et que les parasites disparaissent. Cette disparition des parasites dans le sang de malades soumis à la médication quinique, montre bien d'ailleurs que la quinine détruit les hématozoaires.

GARIN émet l'idée que le sang acquiert les propriétés de lyser les parasites quand ils sont déjà dans ce milieu, cette propriété lysante du sérum vis-à-vis des schizontes peut s'acquérir spontanément et par suite des guérisons spontanées qui ne sont pas d'ailleurs exceptionnelles, mais cette propriété peut être renforcée par la quinine. C'est là le meilleur bénéfice de la quinine préventive, dit cet auteur.

Mais les jeunes Schizontes ainsi attaqués se défendent à leur tour contre l'organisme en changeant de forme et deviennent gamètes contre lesquels le sérum ainsi immu-

nisé n'a aucune action, et si une cause d'ordre extérieur ou autre vient rompre cette immunité partielle, les gamètes contenus dans le sang donnent alors naissance à des Schizontes parthénogénétiques (GRASSI, PITTALUGO).

La cause la plus fréquente de cette rupture de l'immunité partielle serait pour GUÉRIN, la fatigue musculaire, l'effort excessif, l'exposition au soleil, ainsi que l'alcool, et les blessures ou une intervention chirurgicale. Le chloroforme serait très dangereux et l'éther serait préférable.

Avant même d'aborder la question du traitement du paludisme par les sels de quinine, je voudrais dire quelques mots seulement, en ce qui concerne les parasites.

On sait qu'après plusieurs tentatives, différents auteurs ont essayé de trouver l'agent pathogène de la fièvre palustre.

Mais l'honneur en est venu à LAVERAN, qui, le 23 novembre 1888, fit une communication à l'Académie de Médecine sur sa découverte du germe du paludisme, lequel, selon lui, n'était qu'un parasite, chose d'autant plus paradoxale à ce temps-là que toutes les idées étaient assimilées par la notion des bactéries. Car on considérait que les maladies infectieuses étaient causées exclusivement par les bactéries.

Ainsi, pour la première fois, on entendait dire que les parasites étaient la cause des maladies infectieuses, et on les nomma *Hematozoaires* de la fièvre paludéenne.

LAVERAN avait trouvé des éléments hyalins de la grandeur d'un leucocyte renfermant des granulations de pigments.

Quand on examine le sang d'un paludéen, peu de temps après l'accès, sous le microscope, on trouve dans les globules rouges de petits corps annulaires. Pendant la période d'apyrexie, ces éléments grandissent et se chargent de pigments pour se diviser en un certain nombre de segments. Toutes ces transformations ne se font que dans l'hématie. Alors le globule se déchire au moment même où l'accès éclate et ces jeunes éléments vont se fixer sur d'autres globules rouges.

Le traitement idéal d'un paludéen sera surtout et avant tout d'empêcher la formation des corps en croissant. Les croissants n'apparaissent, en effet, qu'à la fin de la première attaque fébrile, vers le 8^e ou 10^e jour de la maladie.

Une thérapeutique qui s'attaquerait aux formes jeunes et parviendrait à les détruire avant qu'elles n'aient pu s'enkyster, réaliserait une cure de stérilisation. (ABRAMI).

Mais il est absolument inutile de tenter de détruire ces formes en croissants, car il est impossible de les faire disparaître.

Le porteur de croissants est un paludéen chronique.

Or, on pourrait administrer la quinine chez un paludéen bien avant l'accès de fièvre ; bien entendu, pendant le temps que les parasites se développent à l'intérieur du globule et si on administre à temps le médicament, la destruction des parasites entrave l'accès qui se préparait ; au contraire, si on arrive tard, la division des noyaux s'est déjà faite. Si le partage du protoplasma a déjà commencé, l'administration de la quinine, au lieu d'empêcher l'accès, provoque l'éclosion prématurée, et

n'a pas le temps nécessaire de mettre sa toxine en liberté, les parasites n'étant pas arrivés à maturité complète.

Si on administre cette quinine au moment même où les globules rouges sont déjà complètement altérés, il se produira la déchirure et mise en liberté de la toxine, et le déclenchement de l'accès.

Mais une fois les parasites libres, le sel de quinine agira énergiquement sur les éléments nouvellement formés ; les jeunes mérozoïdes seront tous détruits et alors sans action sur les globules rouges ; les leucocytes vont les phagocyter.

Dans les formes chroniques surtout, il faut avoir recours au microscope pour se rendre compte de l'efficacité du traitement. Il est vrai que les croissants sont très peu influencés par la quinine, mais si on arrive au moment où ils se développent par parthénogenèse, on pourra les faire disparaître, sinon eux, mais leurs descendants par la voie indirecte.

Car actuellement il est reconnu que l'hématozoaire de LAVERAN peut se reproduire de trois façons différentes : de deux façons dans le sang de l'homme, soit par schizogonie ou par parthenogenèse, et d'une seule façon chez l'anophèle par sporogonie, ce qui implique la fécondation préalable du macrogamète par microgamète. (LE DANTEC).

Dans la tierce maligne par un traitement énergique, il faut surtout tâcher d'agir sur les croissants si nombreux et si résistants et d'après MARCHOUX, on y arrivera seulement par l'administration quotidienne de la quinine.

De plus, d'après cet auteur, le moment propice pour le traitement, c'est la période d'apyrexie ; dans les formes de *Pl. vivax*, depuis le moment où l'accès est terminé jusqu'au jour où le développement des parasites est complet.

HISTORIQUE

Il semble bien qu'avant la moitié du ^{xvii}^e siècle, les propriétés du quinquina étaient absolument inconnues en Europe et même en Amérique. Il faut venir jusqu'en 1638. La découverte du quinquina et celle de la quinine marquent des dates importantes dans l'histoire du paludisme.

On sait que la femme du vice-roi de Pérou, la comtesse d'El-Cinchon, était atteinte de fièvre intermittente, et c'est par hasard qu'un Corregidor du Luxor lui conseilla l'usage d'une poudre qui la guérit.

En 1640, la Comtesse d'El-Cinchon rapporte cette poudre en Europe et la distribue elle-même, d'où le nom de « poudre de la Comtesse ».

En 1649, les Jésuites de Rome recevant une grande quantité de cette poudre, dans un esprit de charité, en distribuèrent aux pauvres et alors elle fut connue sous le nom de « Poudre des Jésuites ou des Pères ».

Les Pères de Lima en remirent une certaine quantité au Cardinal de Lugo, d'où le nom de « poudre du Cardinal ».

En 1660, le quinquina était déjà répandu en Angleterre, mais à la suite de quelques succès, il tomba en

discrédit ; il n'en fut tiré que vers 1770, grâce aux travaux de SYDENHAM.

C'est en 1679, qu'un empirique appelé TALBOT, qui devait connaître les travaux de SYDENHAM, guérit Louis XIV d'une fièvre intermittente très rebelle, à l'aide d'un remède secret.

Le Roi acheta à TALBOT son secret pour 48.000 livres et une pension viagère de 2.000 francs et le rendit public. Le remède secret de Louis XIV n'était qu'une teinture vineuse de quinquina très concentrée

Joseph de JUISSIEU, qui fut envoyé en Amérique en 1735, pour étudier l'histoire naturelle du pays, désigne les Indiens de Loxa, comme les premiers qui aient connu les propriétés antithermiques de l'écorce qui prit alors le nom d'écorce de Pérou.

L'arbre ne fut décrit qu'en 1738, par LA CONDAMINE.

Jusqu'à la découverte du principe alcaloïde du quinquina, on employait seulement la poudre et elle provoquait de graves inconvénients, car il fallait en administrer de fortes doses et celles-ci surtout provoquaient des vomissements.

La découverte de la quinine est due à PELLETIER et CAVENTOU. Ils ont retiré, en 1820, de l'écorce de quinquina, deux corps : la Cinchonine et la Quinine.

Les recherches de DOUBLE et CHOMEL ont démontré ensuite l'efficacité des sels de Cinchonine et surtout ceux de Quinine, dont l'emploi ne tarda pas à se répandre.

LES DIFFERENTS SELS DE QUININE EMPLOYES

Les sels de quinine qu'on a pu employer sont très nombreux, bien entendu dans tout cet arsenal thérapeutique, à peine quelques-uns ont pu surpasser les autres, soit par leur teneur supérieure en quinine, soit par leur facilité de maniement ; c'est ainsi que dès le début, on a eu recours aux quelques sels qui sont restés classiques dans le traitement.

La poudre de quinquina, qui avant la découverte de l'alcaloïde, était employée comme fébrifuge, est très rarement prescrite aujourd'hui pour ce but.

Le vin et l'extrait de quinquina sont des toniques précieux ; ils sont indiqués lorsque la fièvre a été coupée.

La quinine se présente sous l'aspect d'une substance blanche, amorphe, quand elle est anhydre ; très peu soluble dans l'eau.

La quinine est un alcaloïde diacide qui, en se combinant aux acides, peut donner des sels neutres ou des sels basiques.

Lorsqu'une molécule de quinine se combine à une molécule d'HCl, elle fournit une molécule de chlorhydrate basique de quinine ; quand elle se combine avec deux molécules du même acide, elle donne une molécule de chlorhydrate neutre de quinine. De même pour les autres acides.

Le sulfate de quinine est le sel le plus employé, le chlorhydrate de quinine doit lui être préféré.

Il contient 81 % de quinine, tandis que le sulfate de quinine n'en renferme que 59 % ; puis le chlorhydrate de quinine est plus stable, plus soluble et plus facile à manier à l'état de pureté que le sulfate de quinine.

Les lactate, brohydrate de quinine, etc., sont moins riches en alcaloïdes.

Le salicylate de quinine est moins soluble.

Tout dernièrement, LE DANTEC a préconisé les solutions de sels de formiate de quinine, d'abord elles sont faciles en injection intra-musculaires et d'après Pr. CARNOT, les solutions de sel de formiate de quinine sont infiniment moins douloureuses que les chlorhydrate, bichlorhydrate ou sulfate de quinine.

D'autre part, il ne faut pas oublier que le formiate de quinine contient une teneur en alcaloïde bien supérieure à celle des autres sels.

On a utilisé l'arséniate de quinine ces derniers temps, mais sa teneur est moins forte que les autres sels.

VOIES D'INTRODUCTION

Voie buccale

Différentes formes de quinine

employées par voie digestive

Les différentes voies d'absorption sont très variées. Dans les cas ordinaires, chez les malades atteints de fièvre intermittente simple, sans aucune altération de l'état général, on prescrira la quinine par voie stomacale, tandis que dans les formes graves ou dans les cas où une intolérance gastrique est manifeste et nécessite une intervention rapide, on aura recours à la méthode hypodermique ou encore intramusculaire. Cette dernière méthode surtout donnera des résultats très satisfaisants dans les vomissements.

Recherche de l'index endémique. — De toute façon, il convient d'établir l'index endémique d'une région dans laquelle on veut entreprendre la lutte antipaludéenne.

Les frères SERGENT et R. ROSS conseillent de se contenter de la palpation de la rate pour aller plus vite.

L'examen du sang sur lame est le procédé de choix (index plasmodique).

L'index endémique doit être établi de préférence durant la saison sèche, du 31 août au 31 décembre.

Pendant la saison des pluies, le nombre de malades s'accroît beaucoup et donne des indications peu nettes.

Il faut examiner tous les enfants de l'endroit choisi. Malgré tout, la méthode des frères SERGENT, avec son incertitude, reste la méthode la plus facile et la plus rapide à pratiquer dans un village ou une agglomération où l'on veut faire rapidement l'index endémique par la palpation des grosses rates (index splénique).

D'après les frères SERGENT, le grand avantage de l'index endémique est de se baser sur un signe physique que l'on peut même représenter par un tableau et on peut calculer avec rapidité et facilité le nombre des infestés en établissant le pourcentage des grosses rates.

On pratique de la façon suivante l'examen physique de la rate de tous les enfants :

Et. et Ed. SERGENT conseillent un procédé facile pour la palpation des grosses rates chez les enfants. Il faut toujours faire cette palpation du sujet debout et penché un peu en avant. Car une rate non sentie chez le sujet dans le decubitus dorsal, est souvent perçue debout (SERGENT).

On examine ainsi tous les enfants de moins de cinq ans.

On a, par exemple, 100 enfants dont 30 présentent une grosse rate ; le pourcentage sera 30 p. 100 de paludéens.

Puis on examine les enfants à partir de cinq ans jusqu'à 15 ans et on note le pourcentage trouvé pour ces derniers. On ajoute les deux résultats et à la fin on a tant de paludéens sur tant d'enfants examinés.

Mais malgré toutes ces méthodes, il y a une cause d'erreur, c'est la rencontre d'une grosse rate de Kala-Azar, et c'est alors que l'examen microscopique s'impose.

Cette dernière maladie s'accompagne presque toujours d'une anémie profonde avec grande maigreur.

On peut faire prendre la quinine à l'intérieur en solution, en poudre, cachets, pilules et comprimés.

On a préféré ce mode d'administration à cause de son maniement facile.

D'après JACOANGLI, l'absorption de la quinine en tabloïde se fait tout aussi bien que par la poudre et la solution.

Pour les jeunes enfants, puisqu'ils avalent très difficilement, on la donne en solution, et pour cacher l'amertume du médicament, on la met dans de la confiture ou du sirop d'écorce d'orange.

CRÉQUY a montré que le jus de réglisse enlevait bien l'amertume de la quinine ; on le prescrira donc pour les enfants de 4 à 6 ans.

PETZOLD a conseillé de donner la quinine dans du miel, après l'avoir faite dissoudre dans un peu d'eau acidulée.

BORDE, de Bordeaux, a imaginé un procédé simple pour faire prendre la quinine aux enfants de tout âge, sans qu'ils en sentent l'amertume.

On mêle, dans un mortier, un gramme de sulfate de quinine avec 8 grammes d'huile d'olive ; 20 gouttes de ce mélange contiennent 0 gr. 05 de sel de quinine. Puis on verse ce liquide dans une cuillerée à soupe remplie à moitié de lait froid, sucré de préférence.

La méthode de SERGENT est celle de BORDE modifiée. Dans la méthode de SERGENT, on ne mêle pas la quinine à l'huile dans le mortier ; d'après lui, c'est perdre là un des principaux avantages de l'incorporation dans l'huile, qu'il faut faire avec précaution, entre deux couches d'huile, sans aucun mélange ni trituration et au moment même de l'absorption.

Mais ROCH, de Genève, fait remarquer que la quinine ne restait pas en suspension dans l'huile et qu'il était difficile d'avoir un mélange homogène, dosable par gouttes. Cet auteur préfère donner la quinine aux enfants, sous forme de bols à base de beurre de cacao, que l'on fait avaler fondu dans une cuillerée de lait chaud

On a fait de la chocolatine au tannate de quinine, qui semble être acceptée facilement par les enfants, et a donné un bon résultat, surtout dans la prophylaxie du paludisme chez ces derniers. Cette chocolatine serait un préventif médicamenteux assuré.

TANRET, qui fit un voyage d'études, en 1905, en Corse, trouva que les enfants fournissaient une grande morbidité palustre. De même, les études et campagnes menées par Et. et Ed. SERGENT l'indiquent nettement.

Puisque chez l'enfant le paludisme a une tendance à prendre l'allure chronique d'emblée, il sera très utile de combattre les premiers symptômes avec les moyens les plus énergiques. Pour nous, l'injection intramusculaire sera supérieure à la voie gastrique ; car, pour l'individu et pour la collectivité, le problème de la *malária* infantile est d'une urgence extrême.

ADAM a fait une statistique très intéressante, basée

sur 7.637 enfants indigènes, dont l'âge variait de 15 jours à 3 ans, et examinés à la consultation de la crèche de Dakar.

Surtout, dit-il, il faut abandonner la voie buccale et recourir directement à l'injection intramusculaire chez les enfants en bas âge, auxquels il est extrêmement difficile d'administrer la quinine sous forme de solution. Dans les formes convulsives et malignes, l'injection donne des résultats surprenants et une fois l'accès jugulé, on peut employer la voie gastrique.

La quinine distribuée en Italie est la chocolatine, qui est à la base de sucre et de cacao ; on a obtenu ainsi une préparation complètement dépourvue d'amertume, et très facilement acceptée par les enfants.

D'après ROCCA SERRA, le tannate fatigue moins l'estomac. Sans action sur l'estomac, il peut être continué pendant longtemps et c'est une condition essentielle pour obtenir la guérison des fièvres rebelles. Il est à préférer au sulfate, en cas de diarrhée.

Toutefois, il ne faut pas oublier que les tablettes de tannate de quinine sont peu solubles dans l'eau et que le suc gastrique ne l'attaque que difficilement. (SPICA, ZAGARI).

D'autres ont conseillé de mettre la quinine dans du café non sucré, pour en dissimuler l'amertume, mais il se fait un précipité du tannate de quinine, et le sel devient par suite moins actif, pour les raisons exposées plus haut.

Pour éviter la sensation de brûlure de la région épigastrique chez quelques personnes qui l'éprouvent à la

suite de l'ingestion de quinine, LIEGEOIS recommande de faire prendre ce médicament en deux ou trois prises, à une demi-heure d'intervalle, et de l'associer à une partie d'antipyrine.

On sait depuis longtemps que les comprimés ou cachets de quinine offrent des difficultés dans le traitement du paludisme.

Faisant exception aux enfants qui sont toujours mal habitués aux prises de quinine et pour qui elle présente certains inconvénients, et en se plaçant sur le terrain exclusivement thérapeutique, il est indéniable que pour les cas préventifs, la prise per os donne de très bons résultats.

Mais si on veut juguler un début d'accès de paludisme, il sera très difficile d'arriver à ce but, avant d'avoir observé une série de phénomènes pathologiques au niveau du tube digestif et en particulier de l'estomac, douleurs ou vomissements.

D'après les recherches de H. ROLAND, il résulte qu'on peut ainsi résumer, que « chez tous les sujets, l'absorption d'un sel de quinine, à la dose de 1 gramme ou plus au moment des repas augmente d'une façon plus ou moins considérable le taux de l'acidité gastrique » ; c'est l'euquinine qui paraît d'après lui être le sel le plus acidogène. Viennent ensuite le chlorhydrate de quinine, puis le sulfate.

La quantité du suc secreté est de même sensiblement augmentée. C'est le chlorhydrate qui a l'action la plus marquée. Quant aux mouvements de l'estomac, dans tous

les cas, la présence de quinine donne une augmentation très marquée de la motricité gastrique.

L'évacuation de l'estomac se fait toujours d'une manière plus rapide, c'est le chlorhydrate qui semble bien avoir l'action la plus énergique.

Or, on peut aisément concevoir que ces deux actions sur l'estomac peuvent avoir une influence fâcheuse pour les affections de cet organe.

D'autre part, les sels de quinine ont une action indiscutable d'après cet auteur, sur les fonctions gastriques et ils exercent une action directe sur la muqueuse. Si les sels de quinine excitent la motricité et surtout la sécrétion gastrique, ils gênent, par contre, d'une façon marquée, la digestion, car ils entravent l'action de la pepsine.

Donc si on se trouve en présence d'un malade atteint d'hyperacidité ou d'ulcère de l'estomac, il sera préférable, étant donné son affection de supprimer l'administration de la quinine par voie buccale, et de l'employer sous forme d'injection hypodermique ou de préférence intramusculaire.

H. ROLAND conseille de prescrire la quinine par la voie buccale avant les repas, afin qu'après avoir produit son action sécrétoire maxima elle ait quitté l'estomac au moment de l'ingestion des aliments.

Bien entendu, dans la cure quinique préventive où les doses ont rarement dépassé 1 gramme, l'estomac se trouve moins fatigué et les doses minimales comme 0 gr. 20, 0 gr. 30 par jour sont en général très bien supportées.

Ainsi d'ailleurs que les frères SERGENT l'ont préconisée

depuis longtemps, cette cure de quininisation préventive de 0.20 ou 0.30 par jour a donné des résultats satisfaisants ; mais dans le cas où on veut juguler un accès avec des doses excessives par voie buccale, on risque de voir des accidents sérieux et, d'autre part, de rejeter la quinine avec les matières vomies, de là l'inefficacité du traitement.

En Algérie, la dose de la quinine employée préventivement est 0 gr. 40 par adulte par jour. On administre la poudre de quinine dans du papier à cigarette qui a donné de bons résultats (SERGENT).

D'autre part, avec des doses élevées de quinine à des sujets — indigènes qui n'ont jamais pris cette substance — on se heurte à des difficultés. Et. et Ed. SERGENT citent le cas où il a été impossible d'administrer 1 gramme de quinine tous les 4 jours suivant la méthode de PLEHN, par suite d'un refus de l'indigène à cause des troubles occasionnés. Tandis que les doses de 0.60 tous les 6 jours ont donné de bons résultats, d'ailleurs ils citent particulièrement l'effet remarquable de minimes doses chez des indigènes qui n'avaient jamais pris de quinine dans leur existence.

Je veux rappeler d'autre part le grand inconvénient de prescrire le traitement quinique sous forme de cachets ou comprimés, du fait qu'une certaine catégorie de personnes refuse de les prendre à cause de leur grandeur. D'autres personnes, en particulier les militaires, par ignorance des risques qu'ils encourent, gardent leur ration de quinine : ainsi RAVAUT cite un cas curieux où un soldat évacué de Salonique pendant la guerre, pour

paludisme avec accès, avait gardé dans sa musette une boîte en fer blanc contenant 304 comprimés de quinine.

Mais un autre inconvénient sur lequel BLANCHARD a attiré l'attention, c'est l'insolubilité de certains comprimés dans l'eau bouillante ou dans le suc gastrique.

D'autres citent des cas où les comprimés de quinine sont restés intacts pendant 3 ans dans une solution d'eau et même d'eau chlorhydrique.

On a souvent trouvé dans les selles de sujets soumis à un traitement quinique des comprimés absolument intacts (ADAM).

LE DANTEC cite une épidémie qui éclata à bord d'un navire ; pourtant chaque homme de l'équipage avait bien pris tous les jours 0.25 de sulfate de quinine en comprimés, mais ces comprimés étaient insolubles dans l'eau bouillante. Par conséquent, le médecin, avant d'accepter les comprimés doit s'assurer qu'ils sont solubles dans l'eau chaude.

BRAU indique qu'au cours d'un violent accès, il est fort difficile de faire accepter à un malade les doses de 2 grammes par la bouche que préconisent RIOU et TOURNAUDE, et *a fortiori* les doses fortes de 4 grammes que SEGUIN prescrit. En cas d'acceptation résignée, qu'arrive-t-il le plus souvent dans la pratique ? C'est que le malade rejette bientôt au dehors les cachets trop volumineux ou nombreux, non absorbés et les symptômes généraux qu'il éprouve n'en sont nullement amendés ; c'est dans ces cas qu'il faut abandonner la voie buccale.

Il sera très avantageux pour le malade de recourir à d'autres moyens.

Je veux citer le résumé de la communication de Pr. HAYEM faite devant l'Académie de Médecine et d'après BARBARY qui, redoutant les complications locales des injections a fait usage du chlorhydrate basique, administré per os, en cachets ou en solution suivant les règles. Même en s'aidant de médications accessoires les effets thérapeutiques se sont montrés insuffisants ou nuls.

TRAITEMENT PREVENTIF

Comme préventif, il est utile d'administrer la quinine aux personnes qui sont exposées par leur métier aux piquûres des moustiques, non seulement par mesure utile pour l'individu même, mais aussi pour la prophylaxie générale et pour l'assainissement de la localité. On sait, en effet, que les anophèles sont les agents habituels de propagation du paludisme.

La première fois qu'elle fut employée comme préventif, c'était pendant le siège de Belgrade, en 1717 ; le Comte de Bonneval prit et donna à ses hommes du quinquina ; il réussit ainsi à se préserver lui et les siens.

LAVERAN indique 0 gr. 15 à 0 gr. 20 par jour du sulfate de quinine à titre préventif à l'un des deux repas.

A. PLEHN recommande de prendre 0 gr. 50 de sulfate de quinine tous les 5 jours, pour se préserver du paludisme. (Méthode de PLEHN, de Cameroun).

KOCH, en 1899, à l'occasion d'une visite aux îles de Java, tira une règle de prophylaxie qu'il employa dans la Nouvelle-Guinée et, à ce sujet, il dit de traiter tous les porteurs de parasites dès la saison fraîche, pour empêcher les moustiques de s'infester ; c'est la loi de KOCH.

Il conseille un gramme de quinine chaque matin, à

jeun, pendant 2 jours. Puis, après 8 ou 9 jours de repos, on recommence et ainsi de suite pendant des mois.

Chez l'enfant, il conseille 0,10 par année d'âge. Cette loi et les doses n'ont qu'une valeur relative aujourd'hui.

Quininisation par la méthode italienne

La méthode de KOCH devient presque inapplicable quand le nombre de sujets à traiter augmente. Elle exige de très nombreux examens microscopiques, ce qui est souvent chose impossible.

En Italie, on a proposé l'administration de la quinine quotidienne de 0 gr. 40 par personne au-dessus de 10 ans et 0,20 pour les plus jeunes, et les accès qui surviennent chez les personnes soumises à la quininisation sont traités tant que dure la fièvre par des doses de 1 gr. 20 à 1 gr.60.

Les frères SERGENT ont employé uniquement des dragées bichlorhydrate de quinine de 0 gr. 20, genre de l'Etat italien.

VOIE INTRAVEINEUSE

Ce procédé d'introduction n'est pas nouveau.

Les premières injections intraveineuses médicamenteuses ont été imaginées par les médecins écossais, en 1832, et appliquées au traitement du choléra qui décima à cette époque, une partie de l'Europe. En ce qui concerne la quinine, elle fut introduite dans les veines à propos du choléra.

C'est DUCHAUSOY, (1855), qui a pratiqué chez une cholérique de 30 ans, l'injection intraveineuse, qui fut choisie en raison du fait que la malade était atteinte de fièvre intermittente. Il n'en résulta qu'une fièvre d'une minute de durée, une douleur passagère le long du bras et une surdité presque immédiate. La malade fut guérie.

Mais resté dans l'oubli, il faut arriver jusqu'à BACCCELLI (1890), pour voir prendre corps et entrer dans la pratique ce mode de traitement du paludisme.

Il faut arriver jusqu'à la grande guerre pour le voir prendre une telle expansion qu'il est utile de décrire, au moins sommairement.

D'après MM. CARNOT et DE KERDREL, ce mode de traitement serait très efficace, en raison de la série d'échecs qu'ils ont eus avec le traitement quinquina ordinaire.

En présence de ces échecs, ils ont donc employé le

traitement par les injections intraveineuses de quinine, qui a l'avantage d'être plus énergique, plus rapide que le traitement par voie buccale ou autre.

Vis-à-vis des accidents pernicieux du paludisme ces auteurs ont eu des résultats admirables avec le procédé d'introduction d'une solution de quinine.

C'est surtout dans les formes généralisées, avec accidents ataxo-adyamiques d'allure typhoïde qu'ils ont constaté les meilleurs résultats.

C'est dans ce cas qu'il faut poser le diagnostic pour entraîner une action thérapeutique urgente et énergique;

a) d'abord, l'accès pernicieux adynamique n'est pas la première manifestation du paludisme et ne survient pas d'emblée, il faut chercher les antécédents paludiques du malade.

b) en second lieu la rate est généralement plus grosse et plus douloureuse que dans la fièvre typhoïde.

c) enfin un examen du sang, recueilli au doigt montre les schyzontes et plus souvent des croissants. Si l'examen du sang périphérique ne montrait pas de parasites, celui des viscères profonds, notamment celui du foie obtenu par ponction, pourrait en déceler ; le plus souvent on trouverait alors un grand nombre d'hématies parasitées et des croissants, indices d'un paludisme grave.

Sans perdre un instant, ces auteurs conseillent de procéder alors à une injection massive de 0 gr. 80, soit en deux injections de 0 gr. 40 à quelques heures d'intervalle, dans 20 ^{cm³} de serum physiologique ; soit encore, de préférence, à l'injection massive de 0 gr. 80 de quinine

diluée dans un demi-litre de serum physiologique et poussée lentement dans les veines.

Généralement une amélioration très rapide se produit, l'adynamie cesse, le sujet qui était dans une torpeur profonde, sort de son état, et le délire disparaît.

En neuro-psychiatrie il nécessite une place importante. En dehors des névralgies et des polynévrites, dans les accès délirants ou autres.

Brusquement, un paludéen, qui n'inspirait pas d'inquiétudes est pris de céphalée, parle, s'agite, délire, tend à se sauver et sauter par la fenêtre ; d'autres fois il est en pleine confusion mentale, et même peut tomber dans le coma ; la tension est très basse. Ou bien il se produit, suivant la localisation, des crises épileptiques, de l'hémiplégie.

Dans ces différents cas, il faut recourir d'emblée à une injection intraveineuse. MM. Carnot et de Kerdrel conseillent d'injecter dans les veines une forte dose de quinine et une forte masse d'eau salée physiologique dans les cas graves, algide surtout.

Formes cardio-surrénales

Accès syncopaux et hypothermie

Dans tous les cas de paludisme grave avec hypotension artérielle il faut recourir à l'injection intraveineuse en même temps d'injection d'huile camphrée et surtout de serum adrénalisé.

Dans les formes hépatiques avec l'ictère grave et tenace, il faut recourir à cette voie d'introduction.

L'accès pernicieux, avec localisation souvent multiple sur le système nerveux, la surrénale, le foie, le rein constitue une indication capitale des injections intraveineuse de quinine.

Même pour la quinine, pour le mercure, la voie intraveineuse paraît devoir être employée toutes les fois que l'on veut agir vite et fort. (CARNOT et de KERDREL).

La solution employée par ces auteurs est la suivante :

Chlorhydrate basique de quinine	0.40
Urethane	0.20
Eau distillée	1 cc

La concentration des solutions destinées en injection a un grand intérêt, car si la solution est concentrée à 1/10 (pour le chlorhydrate) et même plus, la paroi veineuse est mal tolérée à cause de la causticité de l'alcaloïde. Bien entendu cette concentration varie avec la teneur en quinine de certains sels ; par exemple le bromhydrate neutre de quinine que M. LE DENTU a employé était en une concentration à 1/5^e tandis qu'une pareille concentration pour le chlorhydrate basique serait funeste et provoquerait à coup sûr des indurations et lésions vasculaires, et même si avec une solution de chlorhydrate basique très dilué on provoquait des indurations qui sont d'ailleurs infiniment moins fréquentes leur apparition serait plus tardive.

MM. JANSELME et MANAUD ont préconisé une solution de chlorhydrate basique à 1/100, qui est préparée de la manière suivante : On mélange 100 grammes de serum

physiologique à 7.5 pour 1000 avec une ampoule de chlorhydrate basique et urethane. On plonge tout ce mélange dans un récipient contenant de l'eau chaude, de manière à tiédir la solution et empêcher la cristallisation du sel basique qui s'observe parfois même à la dilution à 1 p. 100.

Donc il est de la plus haute importance pour prévenir les indurations, non seulement de diluer la solution, mais de la pousser très lentement, de manière à ce qu'elle se mélange au sang aussitôt qu'elle a pénétré dans la veine. Car lorsqu'on injecte, la solution de quinine étant projetée brusquement chasse devant elle la colonne sanguine sans s'y mélanger, et remplissant tout un segment veineux, elle exerce au maximum son action caustique sur la paroi vasculaire.

On a conseillé pour éviter les indurations veineuses de substituer le bichlorhydrate de quinine au chlorhydrate basique. Des observations citées par M. JANSELME résultent en ce que de nombreux malades qui avaient présenté des indurations à la suite d'injections de chlorhydrate basique de quinine au 1 p. 100 dans une veine du bras droit par exemple, ont reçu postérieurement des injections de bichlorhydrate de quinine au même degré de concentration dans une veine du bras gauche, sans que ce sel ait provoqué aucune réaction phlébitique. Mais avec ce sel il ne paraît pas possible d'éviter les indurations si la solution de bichlorhydrate est à un taux plus concentré que le 100°.

D'autre part, ces auteurs ont constaté que si on laisse le bichlorhydrate basique de quinine en solution étendue

ajoutée à du plasma sanguin, ceci donne lieu à un précipité abondant tandis qu'une solution de bichlorhydrate au même taux ne provoque qu'un précipité beaucoup moins opaque.

En résumé la quinine injectée dans les veines a une action héroïque dans certains cas de paludisme et surtout dans le paludisme pernicieux et dans les complications nerveuses, mais il sera très difficile de traiter un paludéen avec des injections intraveineuses à cause de l'élimination trop rapide de quinine et dans ces conditions on serait obligé pour maintenir la présence de l'alcaloïde dans le sang de faire au moins deux injections intraveineuses par jour ; bien entendu ceci serait impossible surtout dans les conditions défavorables dans lesquelles on se trouve en général en campagne ou dans une localité impaludée .C'est pourquoi nous considérons que cette voie est indiquée dans tous les moments où on veut agir vite pour sauver le malade.

A propos des injections intraveineuses, je peux aussi parler sur l'action de l'arsenic dans le paludisme ; c'est A. GAUTIER qui indiqua sa supériorité dans la fièvre palustre, il avait indiqué l'arrhenale en injection, mais pendant la guerre plusieurs auteurs entre autres MM. CARNOT, RAVAUT et de KERDREL ont préconisé d'autres sels.

Le Néosalvarsan, d'après M. CARNOT, aurait la même efficacité que la quinine, mais ce dernier médicament reste toujours supérieur sur le premier, en ce qui concerne la malaria, il présente l'avantage d'agir beaucoup

plus vite sur l'état général et même plus vite que le traitement mixte de quinine et d'arrhenal.

MM. RAVAUT et A. DE KERDREL ont eu l'occasion de traiter les malades simultanément par des injections intraveineuses de novarsénobenzol et de quinine ; cette dernière étant administrée soit par la voie intraveineuse ou autre.

Chaque série de cure serait composée d'après ces auteurs de dix injections intraveineuses de novarsénobenzol de 0.15 pour la première injection et de 0 gr. 30 pour les neuf.

Ces injections sont répétées tous les 3 jours, et dans les deux jours intermédiaires le malade reçoit 0.80 de quinine, par voie intraveineuse.

INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES.

Les injections intra-musculaires de sels de quinine ont été employées par ZEIMAN, à qui l'on attribue la paternité de cette méthode, et par LAMENSKI à Tunis.

Pour pouvoir blanchir le paludéen, en d'autres termes, assurer aussi vite que possible la disparition des hématozoaires du sang, au moins momentanément, il est désirable d'adopter une méthode tout à la fois d'application facile, et bien tolérée par le malade.

Les injections intra-musculaires de quinine, pratiquées d'une façon systématique, semblent répondre à ces desideratas (LEENHARDT et L. TIXIER).

Cette méthode donne des avantages importants. L'inappétence qui accompagne et suit les accès disparaît rapidement sous l'influence de l'injection ; le convalescent peut être alimenté abondamment sans le moindre inconvénient. Il est loin d'en être toujours ainsi quand la quinine est donnée par la bouche ; l'inappétence, les digestions lentes et douloureuses sont alors un obstacle important à l'amélioration de l'état général.

De plus, l'efficacité du traitement est plus grande, malgré des doses de quinine relativement faibles par rapport aux doses employées par les voies digestives.

Malgré ces avantages, l'injection intra-musculaire

n'est pas la méthode de choix de la plupart des médecins, à cause de la douleur qu'elle provoque, et qui n'est évitée que si l'on prend soin de choisir une bonne solution. Mais avant de pratiquer une injection intra-musculaire, il faut observer une asepsie rigoureuse du matériel d'injection et désinfection de la peau à la teinture d'iode.

Il faut veiller à ce que l'injection soit faite en plein muscle, c'est-à-dire, enfoncer l'aiguille à une profondeur qui ne sera jamais inférieure à 3 centimètres (L. T.).

La quinine en solution pour injection intramusculaire, peut être dissoute dans différents sels ; en général, il y en a deux, l'un est l'antipyrine et l'autre l'urethane.

La solution habituelle de quinine-urethane, ou la quinine-antipyrine, est hypertonique par excès de concentration quinique ; dans ce cas, elle peut être l'occasion de lésions rénales chez les paludéens déjà fragiles.

Malgré quelques petits accidents qui sont presque tous imputables à une mauvaise technique, il faut reconnaître avec PAISSEAU et HUTINEL, une supériorité d'action manifeste.

On a beaucoup plus facilement raison des accès de paludisme avec les injections intramusculaires qu'avec toutes les autres méthodes de quinisation. Cette éventualité est au contraire très fréquente après l'absorption de quinine par la voie gastrique, rigoureusement et à fortes doses.

Il faut ajouter que les accidents poste-quiniques, abcès ou autres, que je tâcherai de résumer à la fin de ce chapitre, doivent être considérés comme évitables.

Il n'est pas douteux, par contre, que l'injection intra-

musculaire de quinine soit un peu douloureuse et gênante, mais jamais au point d'être proscrite comme certains auteurs le disent.

Il convient d'ajouter que cette douleur est réduite au minimum par l'emploi de certaines solutions, telles que le Formiate de Quinine, beaucoup mieux toléré que les autres sels employés dans les injections intra-musculaires.

La méthode d'injection intra-musculaire donne des avantages très nets qui sont : D'abord, disparition immédiate de tout accès. En quelques jours, le paludéen le plus cachectique reprend une expression de physionomie, un teint, un aspect général de bonne santé.

Un autre avantage de l'injection intra-musculaire, c'est l'absorption certaine des quantités de quinine nécessaires au malade, ce qui, au point de vue pratique, a un grand intérêt, s'il s'agit d'une agglomération importante de paludéens où la surveillance du médecin est un obstacle sérieux.

On pourra, par cette méthode, remplacer deux prises per os par une seule injection.

Quant à la solution quinine employée pour prescrire par voie gastrique, elle n'est pas toujours aussi bien tolérée par l'estomac que certains auteurs veulent bien le dire, puisque souvent on a des malades qui se trouvent dans l'obligation de prendre, avec leur potion quinique, de l'eau chloroformée pour calmer, au moins momentanément, les douleurs gastriques.

L'inappétence, les digestions lentes et douloureuses qui sont trop souvent la conséquence de l'absorption conti-

nuelle de la quinine per os, sont un obstacle important à leur rétablissement.

Puis, il y a une autre question, au point de vue pratique, d'une grande importance ; c'est la quantité de quinine employée pour blanchir un paludéen.

Pour ces injections, on peut employer les ampoules de la quinine Urethane, à la dose de 0.40 cgr, et 0 gr. 20 urethane. Quand l'ampoule est ancienne, la quinine est parfois cristallisée ; il suffit alors de la chauffer en l'émergeant dans l'eau chaude.

LEENHARDT et TIXIER ont, d'autre part, choisi une autre solution que celle de la quinine-urethane ou antipyrine ; c'est le Formiate de Quinine, pour la raison donnée plus haut, et parce qu'il est le plus riche de tous les sels en quinine alcooloïde.

Puis, étant donné qu'il est un formiate basique de quinine, la solution a une réaction alcaline ; il en résulte qu'avec cette solution, il n'a pas à craindre la précipitation d'aiguilles de quinine. D'autre part, il n'est pas besoin de l'uréthane, la solution est assez diluée pour ne pas déterminer d'accidents caustiques.

De plus, la solution étant isotonique et exempte d'antipyrine, les reins ne sont pas touchés.

D'après M. NETTER, on peut constater que les injections intramusculaires de chlorhydrate basique de quinine, faites au moment des accès et dans les premiers jours qui les suivent, déterminent un renforcement manifeste de la résistance globulaire.

Durant les périodes de maturation des parasites, lorsque des gametocytes circulent dans le sang, dans la

période d'apyrexie qui précède l'accès, on constate de la fragilité globulaire.

Cette fragilité peut persister au cours des premières manifestations des accès.

Dès la fin de l'accès et dans les jours qui le suivent immédiatement, lorsque circulent dans le sang des formes parasitaires jeunes évoluant vers l'état adulte, on constate une résistance globulaire augmentée.

La fragilité reparait à mesure que l'hématozoaire mûrit et aux approches d'un nouvel accès. Cette fragilité provoque la destruction des globules rouges et ensuite, une anémie profonde.

Cette anémie extrêmement grave, s'observe surtout dans le Parasitisme mixte (*Pl. falciparum* et *Pl. vivax*), sujets chez qui la fragilité globulaire est particulièrement fréquente. (DUPERIE).

Avec une dose de 1 gr. 20, l'augmentation de la résistance est minime, tandis qu'avec des doses de 2 gr. ou 2 gr. 50 par jour, elle devient évidente. (L. NETTER).

VOIES D'ELIMINATION

La Quinine est éliminée, en majeure partie, par les urines.

La recherche de cet alcaloïde dans les urines peut donc fournir des notions utiles sur la durée du temps, pendant lequel ce médicament séjourne dans l'organisme.

C'est au réactif de TANRET qu'on fait usage, lequel précipite presque tous les alcaloïdes en solutions.

Afin d'éviter toute cause d'erreur, il faut s'assurer que l'urine à examiner ne contient pas d'albumine.

Si dans un tube à essais, contenant 10 cm³ d'urine filtrée, on ajoute goutte à goutte du réactif de TANRET, le liquide, selon sa teneur en quinine, devient légèrement opalescent, laiteux et opaque ou précipité en abondants flocons qui s'accumulent au fond du tube. (JANSELME et DALIMIER).

Quand la quinine est absorbée par l'estomac, GAROFALO indique 30 à 50 minutes sont nécessaires pour son passage dans les urines. Quand elle est absorbée par voie sous-cutanée, GAROFALO indique que 20 minutes sont nécessaires pour qu'elle traverse le rein.

ZEIMANN, avec le bichlorhydrate à la dose de 1 gramme, a constaté son apparition après 25 minutes.

Introduite par voie rectale, on l'a vue apparaître dans les urines, après 12 à 20 minutes.

TRAITEMENT

DANS LES DIFFERENTES FORMES DU PALUDISME

I. — *Dans la T. Benigne.* — Une injection intramusculaire de 1 gr. 20 de quinine pratiquée aussitôt après l'accès ou au cours de l'accès, de préférence dès que la température cesse de s'accroître.

Elle peut être suivie, d'après RAVAUD, d'une injection de 0,15 de 914.

Les injections suivantes sont pratiquées tous les 7 jours dans les mêmes conditions.

Les résultats sont très encourageants, les malades restent souvent deux mois sans avoir aucun accès, mais seul, le résultat éloigné est surtout difficile à obtenir.

Il convient d'ajouter que le traitement exerce une influence remarquable sur l'état général des sujets dont l'anémie diminue rapidement et dont l'augmentation du poids est constatée.

En raison de la durée de la rémission obtenue, il est préférable et utile de conseiller une reprise du traitement après un mois de repos, et de pratiquer à ce moment-là, une nouvelle série de 6 injections de 1 gr. 20. La durée totale du traitement sera de six mois, à la suite desquels on aura toutes les chances d'obtenir une stérilisation. Ce résultat sera réalisé avec une dose tout à fait minime de 16 grammes de quinine.

II. — *Dans la T. Maligne.* — Avec des croissants, le résultat d'injection intramusculaire de chloroformiate de quinine aura une action, mais comme le fait remarquer M. ABRANIS, et bien d'autres, il sera très difficile de faire disparaître les croissants.

C'est pourquoi ils conseillent de ne pas laisser les schizontes arriver à ce stade de maturation.

Pour la réussite, il faut observer deux points : d'une part, faire débiter le traitement au moment d'un accès et continuer à intervalles réguliers tous les 7 jours ; cette condition étant nécessaire pour faire coïncider approximativement les injections avec la pullulation des parasites dans les organes hématopoiétiques.

Deuxièmement, chez les paludéens graves, adynamiques, d'allure typhoïde, il faut recourir d'emblée à la voie intra-veineuse, comme le conseillaient CARNOT et DE KERDREL.

On obtiendra, par cette méthode, les meilleurs résultats dans les formes cardio-surrenales (accès syncopaux et hypotensifs).

TECHNIQUE ET ACCIDENTS

Il y a un phénomène qu'on peut observer de temps en temps, quelques secondes après l'injection. Le malade se sent défaillir, il tomberait s'il n'était pas aussitôt étendu à terre, le facies d'abord congestionné, puis extrêmement pâle, pouls rapide et affaiblissement. La perte de connaissance n'est pas totale, le malade accuse un très mauvais goût de quinine dans la bouche et dans la journée, il est un peu fatigué, mais le lendemain tout est rentré dans l'ordre.

Comme nous l'avons déjà dit, l'asepsie devra être aussi parfaite que possible.

L'injection sera poussée lentement dans les muscles de la fesse, en évitant que la solution ne pénètre au passage dans le derme, ce qui pourrait être une cause d'escarre.

Le lieu d'élection dans l'injection intramusculaire est la fesse.

FOURNIER a préconisé le tiers supérieur du fessier.

BARTHELEMY donne un point situé sur le milieu d'une ligne passant sur l'épine iliaque antero-supérieure du pli interfessier. Ce point répond exactement au bord externe du muscle grand fessier.

Le point d'IVONOFF ou de GALLIOT, est situé à la fesse,

sur l'entrecroisement de deux lignes, dont l'une horizontale, passe à deux travers de doigt au-dessus du grand trochanter, tandis que l'autre, verticale, marque la limite entre le tiers interne et le reste de la fesse.

SICARD conseille encore, au cas où l'on n'aurait pas affaire à un aide expérimenté, d'asseoir le malade. Dans ce cas, le nerf se dérobe toujours.

La zone d'élection sera comprise entre la crête iliaque et une ligne transversale effleurant l'extrémité supérieure du sillon inférieur.

MOREAU conseille de piquer de préférence de trois travers de doigt en dehors de l'épine iliaque postero-supérieure ; on évitera ainsi, d'après cet auteur, ces petits hématomes profonds qui peuvent être aussi des causes d'escarification secondaire.

LENNHARDT et TIXIER disent que sur 5.000 injections faites en cinq mois, pendant la guerre, il n'y eut pas de suppuration ni une escarre, sauf un hématome de la fesse avec production d'escarre, qui a guéri d'ailleurs très bien.

Les Accidents. — Escarres, Absès et Lésions du Nerf Sciatique, voilà les trois accidents parfois sérieux qu'on pourra très facilement éviter en se basant sur les indications données par la topographie de la région.

Il est prouvé que les sels quiniques jouissent de propriétés chimiotactiques nettement négatives. Les phagocytes ne pouvant pénétrer dans les zones d'injection, et comme LE DANTEC l'a dit, le moindre microbe égaré

dans une solution quinquê, se trouve sous la peau, dans des conditions très favorables à sa pullulation.

Ainsi se propagent des abcès dans des régions du tissu cellulaire lâche, particulièrement propice. L'accident, dans ces conditions, est dû à une infection tendant à un défaut de technique.

Il faut incriminer :

1° Le degré de concentration de la solution.

2° La répétition des injections intempestives aux mêmes points.

Mais pour empêcher ces accidents, dus à une solution de quinine antipyrrique, ou quinine-urethane, PAISSEAU et J. HUTINEL conseillent d'employer dans les mêmes conditions le formiate de quinine, qui serait mieux toléré.

La concentration quinique ne doit pas dépasser 0 gr. 50 par cm³. (L. MOREAU).

Les abcès quinquins sont, en général, superficiels. Les escarrès, par contre, sont plus profondes. Au point d'injection, la peau se brunit, se dessèche, se déprime en godet ; elle est dure, raccornie, insensible au toucher, comme dans la gangrène sèche d'origine ischémique.

Et, de ce fait, peut-être faut-il incriminer comme cause prédisposante des lésions d'endarterite oblitérante des petits vaisseaux, si fréquentes dans le Paludisme. (MOREAU).

Puis, une escarre se forme, se détache par fragments à la périphérie, et lorsqu'elle est tombée, elle découvre un ulcère anfractueux.

Si l'injection a été sous-cutanée, le malade accuse, au bout de quelques jours, une douleur locale qui va en

augmentant, accompagnée d'un léger engourdissement du membre. A la palpation, on sent une induration qui plus tard changera de volume ; puis, une collection purulente va se former, la peau s'aminciera, l'abcès s'ouvrira, d'où s'écoulera un pus épais, bien lié, ou au contraire séreux.

Pour traiter, il faut inciser dès que le diagnostic de la collection purulente deviendra évident, drainage du pus, avec les irrigations et les pansements aux liquides de CARRET et de DELBET. On enlèvera aux ciseaux les portions nécrosées, le liquide de DELBET est plus avantageux comme cicatrisant.

Quant aux lésions sciatiques, c'est MALAFOSSE qui a signalé, en 1905, la paralysie des nerfs (radiale), à la suite d'injections de quinine à l'avant-bras.

Il faut remarquer que tous ces sujets atteints de lésions de nerfs, ont tous été piqués par des infirmiers, et il est très désirable que ces injections soient faites exclusivement par le médecin ou des infirmiers très au courant de la région d'application.

THOMAS signale dans sa thèse que sur 12 malades, pendant la guerre, tous venant de Salonique et étant traités par des injections intramusculaires de sels de quinine, pour névrite sciatique, 10 de ces malades étaient piqués par des infirmiers (sait-on dans quelles conditions), et ce qui est encore plus net, c'est que l'injection était portée au point d'émergence du sciatique (THOMAS).

Les symptômes de cette sciatique sont ceux d'une sciatique banale, douleur très vive tout le long du nerf, soit spontanée, soit à la pression, LASSEGUE est positif et que,

pour éviter ces cas, d'ailleurs très rares, il sera prudent de repérer l'emplacement du nerf qui, à la suite de la grande échancrure, ne chemine pas immédiatement dans la gouttière musculaire ischio-trochantérienne, au-dessous du pyramidal et au-dessus du jumeau supérieur, mais repose sur une gouttière osseuse entre la tubérosité ischiatique et le rebord de la cavité cotyloïdienne. C'est surtout sur ce lit osseux, comme le font remarquer SICARD, RIMBAUD et ROGER, que l'aiguille piquera le tronc sciatique et que la solution quinique sera déposée au contact du nerf, si l'injection est mal faite topographiquement.

Nous arrivons à la conclusion que, malgré plusieurs tentatives pour la mettre en échec, cette voie est la meilleure et plus tard, elle prouvera son efficacité et suprématie sur d'autres modes de traitement.

INJECTION HYPODERMIQUE

M. ABRAMI a préféré en Orient, pendant la guerre, la voie sous-cutanée qui, en cas d'accidents consécutifs, les rend plus superficiels et plus bénins.

Pour ABRAMI, l'injection doit être faite exactement dans le tissu cellulaire sous-cutané, et si on laisse une trace de solution dans le derme, cela peut provoquer des accidents secondaires.

Les lieux d'élection seraient les régions latérales des flancs et de l'abdomen, la paroi postérieure du thorax. Après asepsie de la peau, l'aiguille est enfoncée seule tout d'abord ; ce n'est qu'après s'être assuré de sa mobilité parfaite dans le tissu cellulaire que la seringue est adaptée et que l'injection est poussée lentement.

La réaction inflammatoire et douloureuse qui suit l'injection peut être plus ou moins intense.

Il y a avantage à faire emploi de solutions isotoniques de quinine, réduisant ainsi au minimum la causticité du produit et permettant son absorption très rapide. Les deux solutions employées étaient, d'une part :

Chlorhydrate de quinine ..	10 gr.
Antipyrine	1 gr.
Eau distillée	200 gr.

et d'autre part :

Chlorhydrate de quinine ..	10 gr.
Uréthane	3 gr.
Eau distillée	200 gr.

Il conseillait, dans un paludisme primaire, 3 grammes de quinine administrés en deux fois : 1 gr. 50 vers 8 heures du matin et 1 gr. 50 vers 18 heures. Le malade recevait ainsi chaque fois 30 cc. de solution quinique additionnés de 1 milligr. d'adrenaline. La médication se poursuivait jusqu'à défervescence complète.

Et pour combattre l'action de l'insuffisance surrénale, on ajoute au moment de l'injection, une ampoule d'adrenaline, 1 milligr. d'adrenaline pour 30 cc. de la solution.

ACTIONS

DES SELS RADIO-ACTIFS SUR L'ORGANISME

NOTIONS GENERALES SUR LE MESOTHORIUM .

L'association des sels radio-actifs avec une solution de quinine a un avantage très grand dans une maladie aussi anémiant que la fièvre palustre.

Cette association est faite avec $1/10^{\circ}$ de microgramme de Bromure de Mesothorium et une solution de chloroformiate de quinine.

Tous les corps radio-actifs appartiennent à deux grandes familles : celle de l'Uranium, possédant le Radium, et celle du Thorium, où se trouve le Mésothorium.

Le Mesothorium, métal de poids atomique 228, est un dérivé du Thorium.

Origine du Thorium. — Les vagues provoquent, dans les sables aurifères de certaines côtes du Brésil et des Carolines provenant de la désagrégation des roches primitives, la concentration naturelle d'un minéral lourd, appelé Monazite, les parties les plus légères étant constamment entraînées vers la mer.

Les « sables monazités » contiennent 4 à 5 % d'oxyde de Thorium et environ 3 % d'Uranium.

La radioactivité du Thorium fut découverte en 1898, presque en même temps, par SCHMIDT et M^{me} CURIE.

Ce n'est qu'en 1907 que HAHN put découvrir le Mésothorium, qui est un produit de la fabrication du Thorium, qui représente une source abondante.

La place du Mesothorium est indiquée ainsi :

Famille du Thorium

Corps	Durée moyenne de vie	Rayonnement
Thorium	30 milliards d'années	α
Mesothorium I	7, 9 années	sans rayonnement
Mesothorium II ...	8, 9 heures	β et γ
Radiothorium	1.063 jours	α
Thorium X	5, 27 jours	α et β
Emanation	76 secondes	α
Thorium A	0,203 secondes ...	α
» B	15, 3 heures	β
» C ¹	79 mintes	α et β
» C ²	71,11 secondes ...	α
» D	415 minutes	β et γ

Le Thorium est donc ici le grand ancêtre. Tous les dérivés du Mesothorium, ou plutôt du Radiothorium, quelle que soit la variété de leur rayonnement, sont éphémères, condition exceptionnellement heureuse pour la thérapeutique interne, qui n'aurait pas à redouter leur accumulation dans l'organisme, portant une radio-activité progressive susceptible de devenir, à la longue, dangereuse.

D'autre part, le Radiothorium et ses descendants sont la source quasi totale du rayonnement et il est incontestable que le Mesothorium commercial doit au Radiothorium qu'il renferme, la plus grande part de son activité.

Si la vie du Radium est pratiquement illimitée, celle du Mesothorium est relativement brève, environ cent fois plus courte.

La présence constante de Radium dans toute préparation du Mesothorium résulte de ce fait que la Monazite, d'où le Mesothorium s'extraît renferme toujours, nous l'avons dit, une certaine quantité d'Uranium et par suite, de Radium. Ce dernier reste incorporé au Mesothorium commercial qui lui doit une fraction très appréciable, la seule indiscutable, de son activité.

Le Mesothorium n'est pas un corps simple ; il est composé de Mesothorium I, corps peu actif par lui-même, mais qui donne lieu au Mesothorium II, corps beaucoup plus actif et qui émet un rayonnement composé de radiations β et γ . Le Mesothorium I et le Mesothorium II, forment ce que l'on appelle le Mesothorium proprement dit.

Comme tous les corps radioactifs, le Mesothorium émet des radiations.

Les Rayons α sont composés de particules chargées d'électricité négative. Ce sont des rayons d'une grande énergie, très absorbables, mais peu pénétrants.

Les Rayons β chargés négativement, sont moins absorbables que les Rayons α mais plus pénétrants.

Les Rayons γ sont insensibles au champ magnétique. Ils sont très pénétrants.

Le Mesothorium, comme le Radium, grâce à son rayonnement, décharge l'électroscope, mais dans son champ, dégage l'électricité et la chaleur.

Il rend lumineux l'écran de platino-cyanure de baryum et impressionne la plaque photographique. Ce phénomène de la fluorescence est dû principalement aux rayons α .

Au moment où le Mesothorium vient d'être fabriqué, il ne rayonne pas encore à proprement parler, malgré le Radium et le Mesothorium I, qui le représentent strictement. Mais grâce à la prompte formation de Mesothorium II, l'activité γ monte très rapidement en quelques heures, puis lentement pendant les 30 jours nécessaires au Radium incorporé pour engendrer lui-même tous ses produits de désintégration et se mettre avec eux, en équilibre radioactif (formation d'une quantité d'émanations constamment égale à celle qui se détruit).

Durant plusieurs années, grâce à la formation ininterrompue et toute spontanée du Radiothorium et de ses descendants, l'accroissement continu des activités se réalise, puis décroît avec lenteur et régularité.

D'autre part, pour combattre contre les anémies, soit post-hémorragique ou anémies de causes différentes, on pourrait injecter des doses faibles à des doses de 40 à 80 microgrammes en injection hebdomadaire.

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que l'action thérapeutique du Mesothorium ne peut être attribuée qu'à son pouvoir radioactif.

Dans tous les cas, l'augmentation des hématies et celle des leucocytes est considérable.

Etudiant les variations de la formule leucocytaire chez des lapins injectés au moyen de ces sels et chez des malades atteints de la tuberculose chronique, soumis au traitement par injection intraveineuse ou sous-cutanée suivant la méthode préconisée par GRENET et DROUIN, on a trouvé une augmentation du nombre des leucocytes, ainsi que celui des hématies.

D'après ces auteurs, ces sels présenteraient des propriétés antiseptiques antivirulentes.

Donc, puisqu'il y a une augmentation très nette des éléments sanguins après l'injection des ligées du Thorium, on pourrait les mettre en application dans le traitement de l'anémie souvent si marquée dans les formes graves du Paludisme, pour renforcer ainsi l'action antiparasitaire de la quinine.

D'après les travaux de ZWAARDMAKER il s'ensuit que le Mesothorium et en général les corps radioactifs, exaltent les propriétés thérapeutiques des alcaloïdes.

Donc, le Bromure de Mesothorium possède ici deux actions :

- a) Renforcement de l'activité de la quinine ;
- b) Stimulation Hematopoïétique, c'est-à-dire, renforcement des défenses organiques.

Quant à la fluorescence de la solution quinique, il est très intéressant de savoir si elle existe ; certains auteurs le nient. D'autres, au contraire, disent autrement ; ainsi, tout dernièrement, J. PLESCH démontrait que les substances fluorescentes, telles que l'Aesculin et la Quinine, possédaient une action fluorescente et paraissaient pré-

sentent des propriétés biologiques analogues à celles des substances radioactives.

Ainsi, une hypertrophie du ganglion du cou, traitée par les Rayons X, récidivée et traitée par Plesch par une substance fluorescente (solution de quinine et Aesculin), a regressé progressivement jusqu'à la disparition.

Il se demande de quelle façon peuvent agir les substances fluorescentes ; on peut présumer que leur effet consiste surtout du fait qu'elles absorbent les rayons ultra-violets et les dégagent ensuite peu à peu.

Il note surtout que les injections pour les expériences faites avec la Quinine Uréthane dans les veines, ont provoqué des nodosités, tandis que, injectée dans les muscles, la solution n'a causé aucune douleur, ni de réaction locale.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Femme, 45 ans.

Entre à la consultation le 10 mai pour un accès de fièvre accompagné de fortes douleurs dans la région lombo-crurale, qui lui revient tous les quinze jours.

Atteinte de cette maladie dès son enfance, elle souffre périodiquement. Etat général bon.

A l'examen physique, on lui trouve une grosse rate, le foie est un peu gros. Pas de lésion des autres organes.

L'examen du sang révèle de nombreux parasites, à l'état de tierce bénigne.

Le 11 mai, à 11 heures du matin, soit le lendemain de son entrée, et après l'examen du sang, on lui fait une injection d'une ampoule de 0.50 de quino-thorium (chloroformiate de quinine), dans le muscle de la fesse.

L'injection a très bien réussi, et sans douleur locale.

Le 13 mai, on lui fait une deuxième injection de 0.50.

Le 14, l'examen du sang ne révèle plus de parasites ; il n'a été examiné qu'à ce point de vue.

L'état général est très amélioré ; la malade mange avec bon appétit.

La malade dit se sentir beaucoup mieux ; la névralgie lombo-crurale et l'accès ont disparu.

La malade quitte le 15, avec un état général aussi satisfaisant que possible. Elle revient quinze jours après sa sortie, le 30 mai, avec de nouvelles douleurs, et elle demande qu'on lui fasse une autre injection.

Le jour même, on lui fait une injection de 0.50 comme la première fois.

Elle revient, le 31 mai, pour qu'on lui fasse une deuxième injection.

Les douleurs ont disparu. Pas de lésion locale.

Revenue un mois après, elle continue à aller très bien. Aucune douleur, pas d'accès, état général bon.

Cette malade a été ensuite perdue de vue. Comme tous les noirs de Brousse, dès qu'ils se sentent améliorés, elle est retournée dans son village. D'ailleurs, les obligations du traitement de la maladie du sommeil nous avaient obligés à quitter le centre. Toutefois, un fait est à retenir, c'est la disparition rapide des névralgies, sous l'influence du quino-thorium.

OBSERVATION II

Bidjia Bokolo, 28 ans. (Homme).

Paludéen dès son enfance. Tierce bénigne.

Le malade vient à cause de la fièvre et d'un mauvais état général qu'il attribue spontanément au paludisme. On sait, en effet, que les noirs se préoccupent peu de cette affection, ils viennent quelquefois demander le secours de la thérapeutique européenne. C'était le cas ici, les accès assez violents étaient déterminés par des pluies abondantes.

A l'examen microscopique, on trouve du *Pl. vivax* en abondance dans le sang.

La rate est grosse et arrive aux fausses côtes.

On fait une première injection intra-musculaire, le 11 mai au matin, avec une ampoule de 0,50 cg. de quino-thorium. Le lendemain au matin, on ne trouve plus de parasites dans un examen fait à la goutte épaisse.

Le 12 mai, dans la journée, pas d'accès. Etat général très bon. Pas de douleur locale.

Le 17, on fait au malade une deuxième injection.

Se sentant beaucoup amélioré, il retourne dans son village se disant guéri.

Il n'est pas revenu depuis.

OBSERVATION III

Ze Dalo, 8 ans. (Garçon).

Tierce bénigne.

Accès depuis son enfance. Amené par sa mère parce qu'il a eu plusieurs accès violents dont le dernier date de la veille, avec 40° de température.

L'enfant, d'aspect vieillot, est amaigri, anémié ; la rate déborde de 3 centimètres des fausses côtes. Elle est douloureuse au niveau du bord antérieur, à la palpation.

A l'examen microscopique, on trouve de nombreux parasites de *Pl. vivax*.

Le jour même, le 22 mai, on lui fait au bras, une injection sous-cutanée, de quino-thorium, de $\frac{2}{3}$ d'une ampoule de 1 gramme, soit 0,30 centigr.

Pas de douleur à l'endroit de l'injection.

Le 23 mai, l'état général s'est peu amélioré, l'appétit est revenu, il a bien mangé, a passé une bonne nuit. Rate toujours palpable, mais ne semble plus douloureuse. Mesure 17/8.

Pas de douleur à l'endroit de l'injection. Il n'a plus d'accès. La température est tombée. Pas de nouvelle injection.

Le 24, on fait une injection d'une ampoule de 0,50 qu'il supporté bien.

Le 25 mai, le petit malade va très bien.

Le 30, l'état général reste très satisfaisant, une douleur à l'endroit de l'injection qui avait été faite au niveau du bras, et une légère escarre à ce niveau qui a fait suspendre les autres injections, ont d'ailleurs rapidement disparu.

OBSERVATION IV

Paul Sosso, 2 ans. (Garçon).

Atteint de tierce bénigne dès sa naissance.

État général mauvais. Anémie marquée.

Grosse rate, palpable sous les fausses côtes.

Le 14 mai, l'examen microscopique du sang montre les parasites de la Tierce bénigne en grande abondance. La mesure de l'hémoglobine faite avec l'hémoglobine de TALL-OUVIST donne le chiffre 55.

On lui fait une injection de 1 cc. (0,25 cg.) de quino-thorium dans les muscles de la fesse.

Pas de douleur.

Les parents ramènent l'enfant dans leur village. Un mois après, le 17 juin, les parents reviennent avec l'enfant qui a une température de 38°9 et est en plein accès depuis 12 heures. On lui injecte une ampoule de 0,25 de quino-thorium bien qu'on ne trouve pas de parasites à ce moment.

Le malade la supporte bien. Le 19 juin, le malade continue à être apyrétique, il dort bien, il prend bien ses tétées.

Les parents le ramènent dans leur village.

OBSERVATION V

Medjio Otse, 4 ans. (Garçon).

Petit, maigre, bien portant en apparence, mais l'air vieillot.

La palpation de l'abdomen donne une grosse rate 17/20. A l'examen du sang, on trouve des parasites très abondants. (Tierce bénigne).

Le 14 mai, on lui fait une injection de 1 cc. de quino-thorium, sous la peau. Le soir, les parasites ont diminué, mais ils ne disparaissent complètement que le 15 mai, au matin.

La température est tombée.

Le deuxième jour, nouvelle injection, sous la peau, de 0,25 cg.

Le malade se porte bien. Il repart, très amélioré. La rate a diminué, 15/16.

Dans cette observation comme dans la précédente, on a

rémarqué la diminution assez rapide du volume de la rate, diminution que nous aurions suivie plus longtemps, mais nous n'avons pu la constater car ce malade a été, comme les autres ramené dans son village.

OBSERVATION VI

Raphael, 5 ans. (Fille).

On l'amène pour un accès de paludisme. Jusqu'alors, très bien portante, disent ses parents.

L'examen décèle une rate qui descend jusqu'à mi-chemin de l'ombilic.

L'augmentation du volume du ventre qui en est le résultat, contraste avec la maigreur de l'enfant.

A l'examen du sang, on trouve de nombreux parasites de la Tierce bénigne.

On lui fait le 14 mai, 1 cc. de quino-thorium (0,25) dans le muscle du bras. Cette fois, l'injection a été un peu douloureuse et a donné un léger œdème local. Mais tous les symptômes ont disparu au bout de 5 heures.

La disparition complète des parasites est constatée le lendemain matin.

OBSERVATION VII

Injalbert-Onana, 2 ans. (Garçon).

Malade très atteint, amaigri. Traité pour des accès de Tierce bénigne depuis plusieurs mois avec la quinine, par la voie gastrique, sans résultats (0,50 de quinine par jour). La rate est grosse, l'enfant a eu la fièvre la veille et la nuit. La température actuelle est 37°.

On lui fait, le 1^{er} juin, une injection de un demi cc. de quino-thorium dans les muscles de la fesse. Pas de réaction locale. Pas de douleur.

Cette injection est répétée ce jour-là. Le soir, un accès apparaît moins violent cependant que les précédents. On recommence le 3^e et le 5^e jour.

Ces injections laisserent des indurations dans la fesse, mais l'état général est considérablement amélioré, l'appétit est revenu.

Le malade revient un mois après. N'a plus eu d'accès.

OBSERVATION VIII

Tobias, 1 an et demi.

Paludéen dès sa naissance. Etat général mauvais.

Il se présente en plein accès. Les parasites pullulent à l'examen du sang. La température est 39°7 quand on l'amène et à 38°9 2 heures après qu'on lui a fait l'injection.

La rate est grosse, facilement palpable et arrive à mi-chemin, entre l'ombilic et les fausses côtes.

On fait, le 12 juin, une injection de 1/2cc, (0,25) de quinothorium dans les muscles de la fesse, et une seconde, au même taux, le 14 juin.

A ce moment, l'état général semble se relever, l'appétit et le sommeil sont revenus. Pas de nouvel accès. On cesse les injections pour juger du temps pendant lequel le médicament agira. Mais les parents ramènent l'enfant chez lui, sans avoir prévenu.

CONCLUSION

1° Action préventive indiscutable de la Quinine par voie buccale, avec des doses de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 par jour.

Non efficacité de cette méthode dans les cas graves de Paludisme, ou dans les cas où les fonctions du tube digestif sont en mauvais état.

2° Supériorité de l'injection hypodermique ou intramusculaire sur celle des autres voies ; surtout chez les nourrissons ou dans la forme convulsive, intra-veineuse ; dans la forme pernicieuse.

Quelques précautions à prendre pour la technique. Accidents minimes en comparant avec les résultats magnifiques.

3° Emploi d'une solution isotonique de Formiate de Quinine. Sel indolore à l'injection et le plus riche en Alcaloïde.

4° Solution de *Quinine-Radioactive*, renforçant ainsi l'action anti-paludéenne, et sa qualité d'action nette sur les organes hematopoïétiques.

Vu : Le Doyen,
ROGER.

Vu : Le Président de Thèse,
P. CARNOT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI. — Le Paludisme primaire en Macédoine (*Presse Médicale*, Mars, 1917).
- ADAM. — *Société Médico-Chirurgicale de l'Ouest Afrique*, 1923.
- Armand DELLILE, ABRAMI, PAISSEAU et LEMAIRE. — *Le Paludisme Macédonien*, Collection Horizon, 1917.
- A. BERNARD. — Le Paludisme et ses acquisitions récentes. (*Presse Médicale*, décembre 1917).
- BLANCHARD. — *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1922.
- BRAU. — *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1922.
- BOISSEU, BRANCHE et CORNIL. — Bulletin de Réunion Médico-Chirurgicale de la VII^{me} Région, n° 7 bis (*Journal des Prat.*, 1917).
- BRULE et JOLIVET. — *Société Médicale des Hôpitaux*, décembre 1917.
- CARNOT et DE KERDREL. — Les injections intraveineuses de quinine dans le traitement du Paludisme primaire (*Paris Médical*, janvier 1917).
- CARNOT et A. DE KERDREL. — *Société Médicale des Hôpitaux*, 1916.

GARIN. — Sur la génèse du Paludisme (*Presse Médicale*, 1917).

GRENET et DROUIN. — (*Gazette des Hôpitaux*, 1920).

GUILLAUME. — *Quelques essais thérapeutiques du Mesothorium*. Thèse. Paris, 1919-1920.

GUTMANN. — Etude sur le Paludisme au point de vue thérapeutique (*Presse Médicale*, 1917).

JANSELME et DALIMIER. — De l'élimination de la quinine par les urines (*Presse Médicale*, 1917).

JANSELME et MANAUD. — (*Presse Médicale*, juin 1917).

LAURENT-MOREAU. — Escarres et abcès d'origine quinique (*Presse Médicale*, mars 1917).

LAVERAN. — *Traiti  du Paludisme*, 1907.

LEBOUCHER. — *Thèse*. Paris, 1924.

LE DANTEC. — *Rapport au 17^{me} Congrès de Médecine*. Bordeaux, 1923.

LEENHARDT et L. TIXIER. — Les injections systématiques intramusculaires de quinine dans le traitement du Paludisme (*Presse Médicale*, 1918).

— Traitement du Paludisme au centre spécial de la III^{me} Région (*Progrès Médical*, 1917).

MALAFOSSE. — Les accidents locaux consécutifs aux injections de quinine (*Archives de Médecine et de Pharmacie Militaires*, 1905, t. II).

MARCHOUX et GRALL. — *Paludisme*, 1925.

L. NETTER. — *Presse Médicale*, décembre 1917.

R. MUFFAT. — *Thèse*. Paris, 1922.

PAISSEAU et HUTINEL. — Traitement du Paludisme (*Paris Médical*, 1919).

Mlle Thérèse PARÈS. — *Thèse de Paris*, 1920.

Gabriel PETIT. — Mésothorium et ses dérivés (*Presse Médicale*, 1921).

J. PLESCH. — Le traitement des tumeurs avec des substances fluorescentes (*Medizinische Klinik*, juillet 1923).

POURCHER. — *Thèse. Paris*, 1920.

PRATT, FLOTTES et H. VIOLLE. — Absès quinique, névrose et gangrène quinique (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 10 avril 1917).

P. RAVAUT. — (*Presse Médicale*, 1917).

P. RAVAUT et A. DE KERDREL. — *Société Médicale des Hôpitaux*, 1917.

ROCCA SERRA. — *Thèse. Paris*, 1908-1909.

H. ROLAND. — *Thèse. Paris*, 1923.

Etienne et Ed. SERGENT. — *De la première campagne jusqu'à la dernière (22^{me}) dans les Annales de l'Institut Pasteur*, de 1903 à 1924.

SICARD, RIMBAUD, H. ROGER. — *Bulletin de Médecine de la Société Médicale des Hôpitaux*, 1916.

Mlle SLOUTCHOULSKY. — *Thèse. Paris*, 1918-1919.

J. THOMAS. — Névrites Sciatiques. *Thèse. Paris*, 1919.

